

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23988>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

# Herpesvirusinfecties gezien vanuit de optiek van de infectioloog

Dr. P.P. Koopmans

internist

Prof.dr. J.W.M. van der Meer

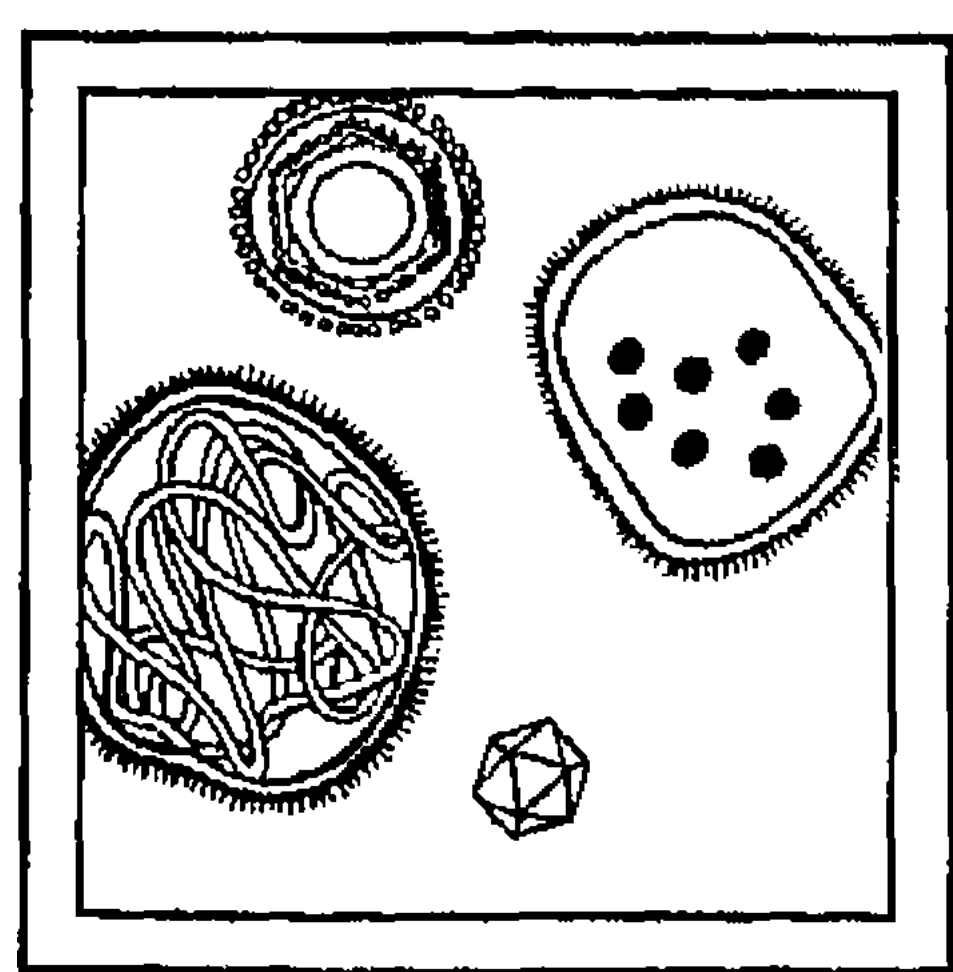
internist

Academisch Ziekenhuis Nijmegen

St.-Radboud, Nijmegen

Bij herpesinfecties bij patiënten met een verminderde afweer gaat het vooral om stoornissen in de cellulaire immuniteit, bepaalde hemato-oncologische ziekten en om HIV-infecties. Beschreven worden de ziektebeelden en de medicamenteuze behandeling van infecties met herpes-simplexvirus, varicella-zostervirus en cytomegalovirus, zoals die worden gezien bij patiënten met een verminderde afweer.

*Sleutelwoorden: antivirale middelen, herpesvirusinfecties, weerstandsvermindering.*



**D**e internist-infectioloog wordt in de kliniek vooral geconfronteerd met herpesvirusinfecties bij patiënten met een verminderde afweer. Infecties met herpesvirussen worden vooral gezien bij patiënten met een verminderde cellulaire immuniteit; in hoofdzaak zijn dit patiënten die immunosuppressiva gebruiken (bijvoorbeeld in verband met (orgaan)transplantaties), patiënten met (hemato-)oncologische aandoeningen en patiënten met een HIV-infectie. Daarnaast kunnen infecties met herpesvirussen ook voorkomen bij patiënten zonder evidente stoornis in de cellulaire immuniteit (bijvoorbeeld als complicatie in het beloop van een ernstige, andere, intercurrente infectie), en bij patiënten met neutropenie (bijvoorbeeld als gevolg van behandeling met cytostatica). Maar bij deze laatste categorie patiënten bestaan er waarschijnlijk toch subtiele defecten in de cellulaire immuniteit, geïnduceerd door de eraan ten grondslag liggende oncologische aandoening of door de gebruikte cytostatica.

Tabel 1 geeft een overzicht van de herpesvirussen en de daardoor veroorzaakte ziektebeelden bij patiënten met een normale weerstand. Bij patiënten met een verminderde afweer verlopen infecties met herpesvirussen anders, veelal ernstiger, en er is een grotere kans op complicaties. Hier-

door is er bij deze patiënten ook een grotere noodzaak voor behandeling met virostatica.

Een belangrijk deel van deze patiënten wordt ook poliklinisch behandeld. Daardoor is de kans groot dat de huisarts vroeg of laat in zijn praktijk wordt geconfronteerd met deze potentieel ernstig verloopende infecties. In het volgende zal daarom nader worden ingegaan op de belangrijkste door herpesvirussen veroorzaakte ziektebeelden bij patiënten met een verminderde afweer, op de behandeling ervan en enkele recente ontwikkelingen op dit gebied. De nadruk ligt daarbij op herpes-simplexvirus, varicella-zostervirus en cytomegalovirus, omdat deze infecties het vaakst in de huisartspraktijk zullen voorkomen en omdat over het beloop van infecties door andere herpesvirussen bij deze categorie patiënten nog onvoldoende bekend is.

## HERPES-SIMPLEXVIRUSINFECTIES

Bij patiënten met een normale afweer veroorzaken herpes-simplexvirussen (HSV) type 1 en type 2 de karakteristieke blaasjes. Herpes simplex labialis (respectievelijk stomatitis) wordt in de regel veroorzaakt door HSV type 1, herpes genitalis door HSV type 2.

Het beloop bij patiënten met een verminderde afweer wordt gekenmerkt door een slechtere tendens tot genezing, neiging tot necrose en ulceratie (fig. 1) en recidivering. Dit wordt gezien bij

TABEL 1.

Herpesvirussen en ziektebeelden bij patiënten met een normale afweer.

Herpes-simplexvirus type 1 en 2	Herpes labialis, herpes genitalis, herpes-encephalitis, herpesmeningitis herpeskeratitis
Herpes-simplexvirus type 6 en 7	Kinderen: exanthema subitum, koortsconvulsies Volwassenen: mononucleosisachtig beeld, hepatitis, pneumonitis
Varicella-zostervirus	Primaire infectie: waterpokken, Recidief-infectie: herpes zoster
Cytomegalovirus	Congenitaal: microcefalie, hepato-splenomegalie, trombocytopenische purpura Volwassenen: koorts, lymfeklierzwellingen, hepatitis, leukopenie
Epstein-Bar-virus	mononucleosis infectiosa (koorts, klierzwellingen, keelpijn, huiduitslag, splenomegalie, hepatitis), Burkitt-lymfoom

patiënten met HIV-infectie, maar ook bij andere patiënten met een verminderde afweer, zoals bijvoorbeeld patiënten na een beenmergtransplantatie.

Behalve in de mond en in het genitale gebied komen bij patiënten die seropositief zijn voor HIV ook frequent ulcera in de oesophagus voor, hetgeen soms verwarring geeft met door *Candida albicans* veroorzaakte ulcera. Andere viscerale infecties door herpes-simplexvirus, zoals hepatitis en pneumonitis, zijn relatief zeldzaam. Oogafwijkingen komen frequenter voor, ook bij patiënten met een normale afweer: de bekendste is de door herpes simplex veroorzaakte keratoconjunctivitis; daarnaast kan herpes simplex echter ook uveitis, episcleritis en retinitis (en retinanecrose) veroorzaken.

De ernstigste klinische manifestatie van herpes-simplex infectie is infectie van het centrale zenuwstelsel. Naast een betrekkelijk mild verlopende meningitis kan herpes simplex een levensbedrei-

gende encephalitis veroorzaken. Herpes-encephalitis wordt in > 90% van de gevallen veroorzaakt door herpes simplex type 1. De ziekte komt vooral voor bij patiënten zonder afweerstoornis (in meer dan de helft van de gevallen boven de 50 jaar), maar is ook beschreven bij patiënten met een HIV-infectie. Meestal gaat het om een activatie van een endogene infectie. De klinische verschijnselen bestaan uit koorts, hoofdpijn, focale neurologische uitvalverschijnselen, gedragsstoornissen, insulten en ten slotte coma. De diagnose kan worden vermoed op grond van de klinische symptomatologie, liquoronderzoek (antistofvorming en aantonen van virus-DNA met de polymerase-kettingreactie), elektro-encefalogram en CT-scan, en wordt eventueel bevestigd door het aantonen van viruspartikels in een hersenbiopsie.

In de afgelopen tijd zijn er enkele nieuwe typen herpes-simplexvirussen (herpes simplex type 6, 7, 8) gevonden. Over de ziek-

tebeelden die deze typen veroorzaken bij patiënten met een verminderde afweer, is nog weinig bekend: van herpes simplex type 8 wordt een rol verondersteld in de pathogenese van het Kaposi-sarcoom.

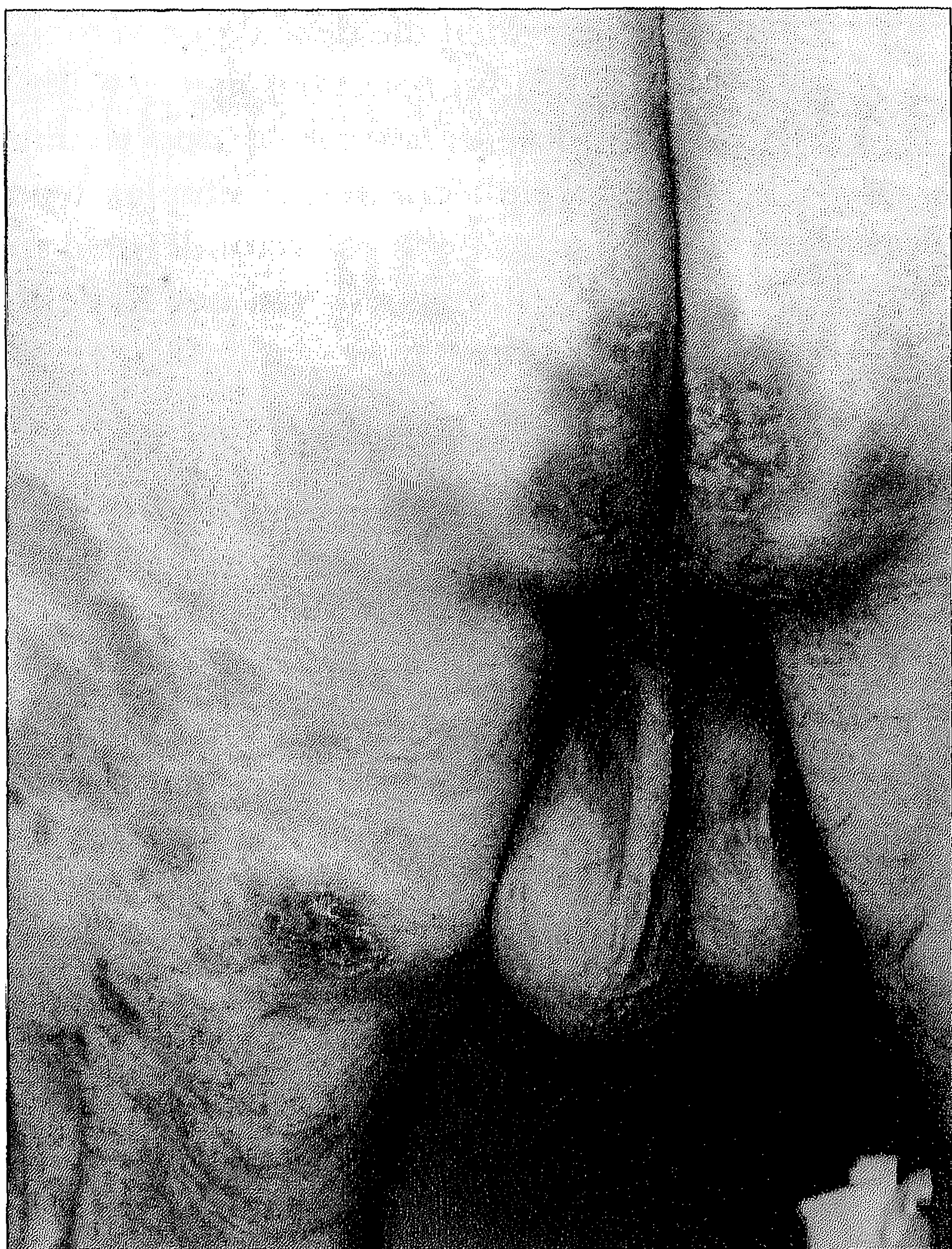
## Behandeling

De behandeling van herpes-simplex infecties bestaat uit aciclovir (fig. 2), een middel dat beschikbaar is in lokale (zalf/crème), orale en intraveneuze vorm. Dosering en wijze van toediening hangen af van de ernst van het ziektebeeld en de afweer van de patiënt. Bij viscerale infecties (pneumonitis, encephalitis, gastro-intestinale ulcera of acute retinanecrose) dienen hoge doseringen (10 mg/kg 3-maal/dag) intraveneus gedurende 2 à 3 weken te worden toegediend. In het geval van ulcera in de mond of in het genitale gebied is ook bij patiënten met een verminderde afweer een behandeling met 200-400 mg oraal 5-maal/dag gedurende 7 dagen meestal voldoende. Bij patiënten met AIDS is vanwege het recidiverende karakter vaak een onderhoudsdosis van 200 mg 5-maal/dag noodzakelijk.

## VARICELLA-ZOSTERVIRUSINFECTIE

De ziektebeelden veroorzaakt door het varicella-zostervirus (VZV) zijn varicella (waterpokken) en herpes zoster (gordelroos). Varicella (als primaire infectie) komt voornamelijk voor op kinderleeftijd (jonger dan 10 jaar), terwijl herpes zoster (als recidief-infectie) meestal pas op oudere leeftijd (ouder dan 50 jaar) wordt gezien. De diagnose wordt gesteld op klinische gronden, soms aangevuld met serolo-





*Figuur 1. Herpes simplex genitalis met ulceraties.*

gisch onderzoek en kan worden bevestigd door kweken van het virus uit de kenmerkende blaasjes. Hoewel in de meerderheid van de gevallen de (huid)afwijkingen spontaan en restloos genezen, kunnen er ernstige complicaties optreden, zoals bijvoorbeeld postherpetische neuralgie, paresthesen van hersenzenuwen (N. VII), varicellapneumonie en herpes zoster ophthalmicus.

De incidentie van varicella-zostervirusinfectie neemt toe bij afname van de cellulaire immuniteit. Dit is het geval bij patiënten met lymfoproliferatieve ziekten (M. Hodgkin, non-Hodgkin-lymfoom) of met een transplantaat, bij met HIV geïnfecteerde patiënten en bij gebruik van immunosuppressiva of cytostatica. Het beloop is bij deze patiënten in het algemeen ernstiger en het kan zelfs letaal zijn. Meestal gaat

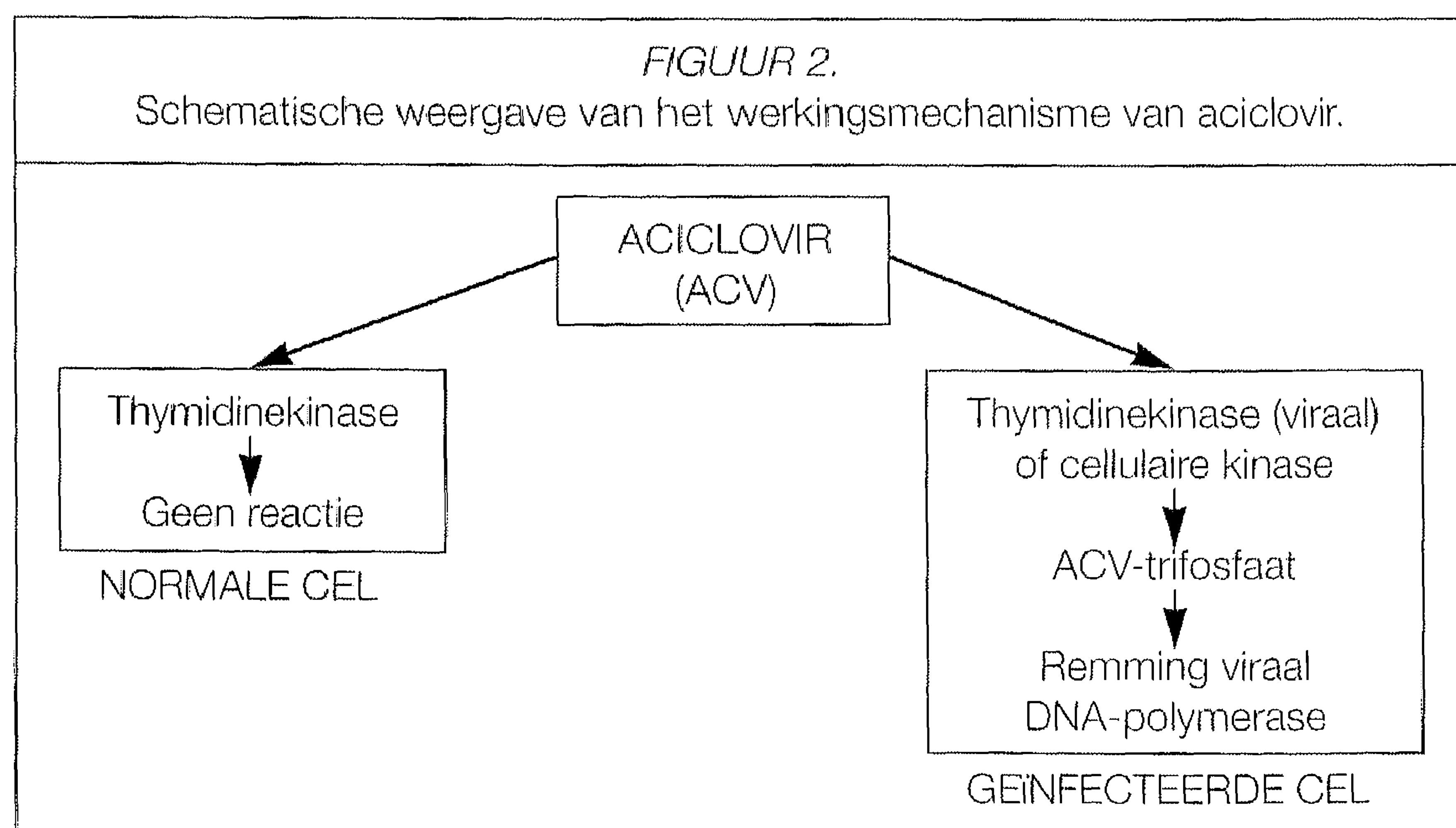
het om een endogene reactivatie. De belangrijkste (levensbedreigende) complicaties zijn gedissemineerde herpes zoster en varicellapneumonie. Onbehandeld is de mortaliteit van deze complicaties ongeveer 20%. Een bijkomend probleem bij patiënten met een gestoorde afweer is de atypische presentatie, bijvoorbeeld met

alleen pijn óf op een aparte plaats (fig. 3) zonder de kenmerkende huidafwijkingen, óf juist met extreme necrose.

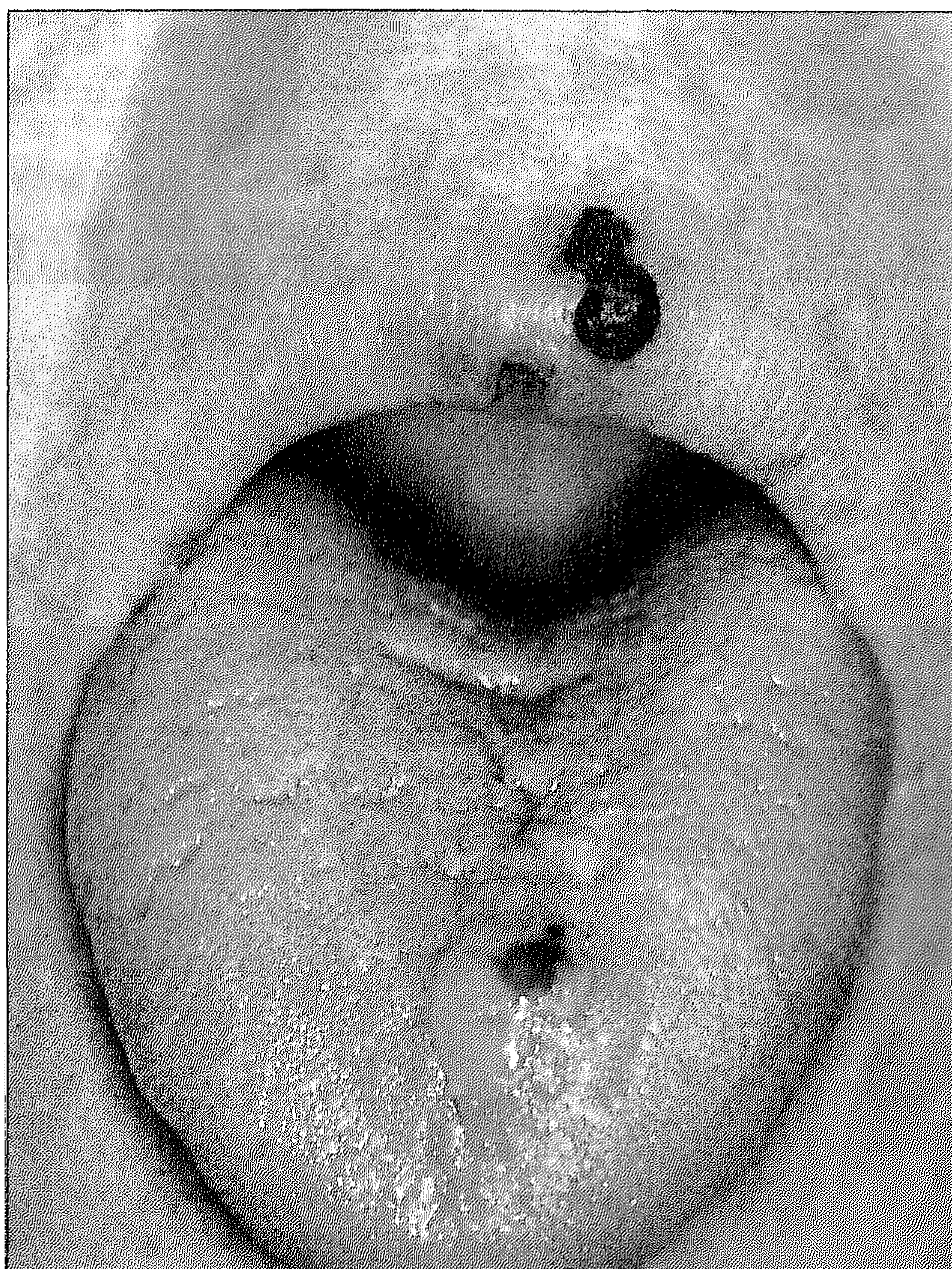
Apart moet worden vermeld de herpes zoster ophthalmicus. Deze komt ook voor bij patiënten zonder afweerstatoornis. Men moet hierop bedacht zijn, als er blaasjes worden gezien in het gebied van de N. trigeminus. Herpes zoster ophthalmicus kan leiden tot talrijke en ernstige complicaties, zoals oogspierparesen, keratitis, uveitis, secundair glaucoom en een snel progressieve tot blindheid leidende retinitis (zgn. acute retinanecrose).

### Behandeling

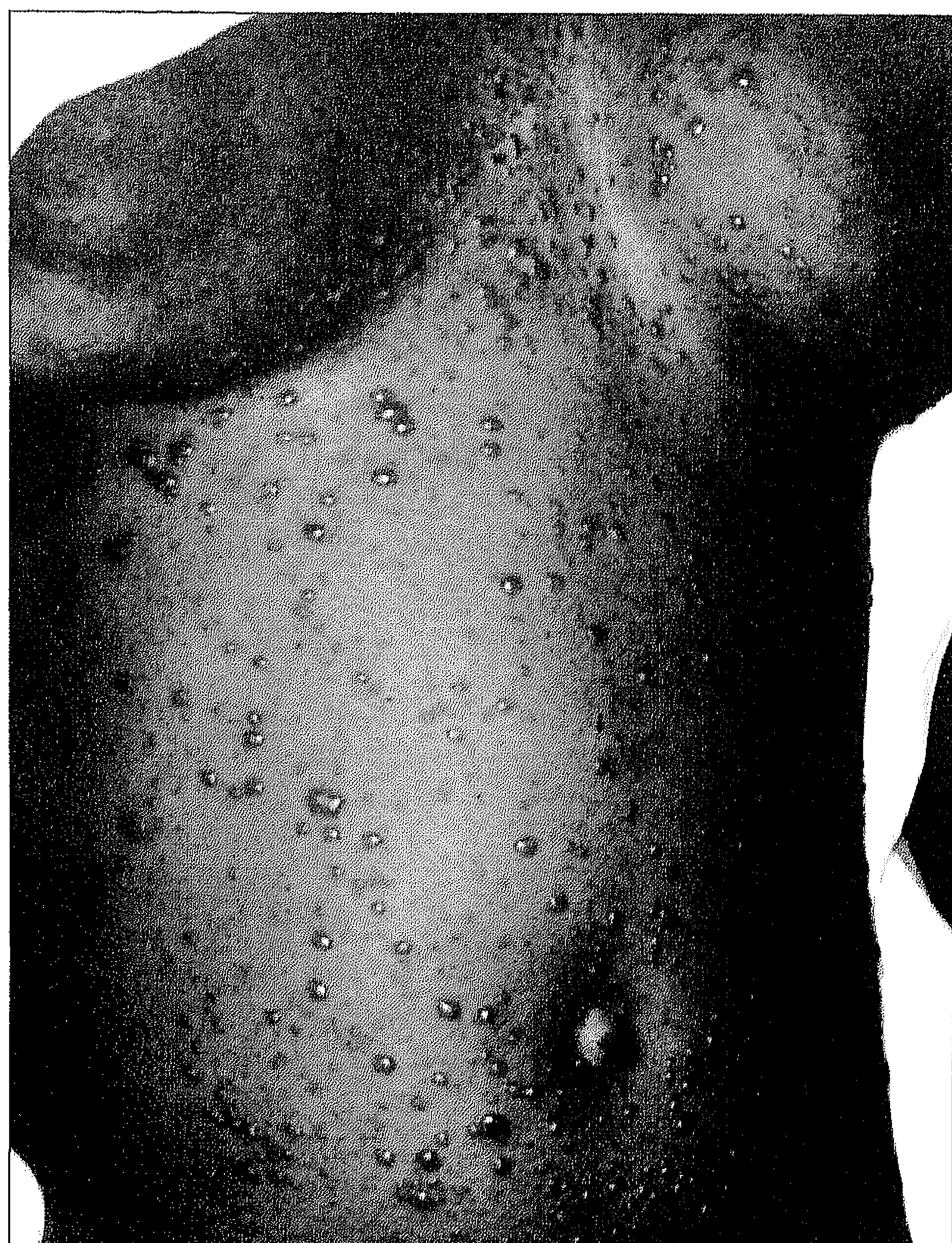
De behandeling van varicella en herpes zoster bij patiënten met een gestoorde afweer bestaat eveneens uit aciclovir. Mits toegediend snel na het ontstaan van de symptomen (< 72 uur) vertraagt dit middel de progressie van de huidafwijkingen, vermindert de pijn en de kans op disseminatie. VZV is in vitro minder gevoelig voor aciclovir dan HSV, vandaar dat hogere doseringen moeten worden gegeven. Daarnaast hangen de dosering en de toedieningsweg (oraal of intra-







*Figuur 3. Atypische manifestatie van VZV-infectie bij een patiënt met een niertransplantatie: uit het ulcus werd VZV-virus gekweekt.*



*Figuur 4. Gedissemineerde VZV-infectie (varicella) bij een volwassen patiënt met een M. Hodgkin.*

veus), net als bij herpes simplex, af van de ernst van ziektebeeld en afweerstoornis. Varicellapneumonie, herpes zoster ophthalmicus (ook bij normale afweer), of herpes zoster bij een recente beenmergtransplantatie, zijn indicaties voor behandeling met hoge (10 mg/kg 3-maal/dag) intraveneuze doseringen, terwijl bijvoorbeeld voor herpes zoster bij patiënten met een HIV-infectie met nog betrekkelijke intacte cellulaire immuniteit 5-maal/dag 800 mg oraal meestal voldoende is.

Nieuwere geneesmiddelen voor herpes zoster zijn famciclovir en valaciclovir. Dit zijn beide prodrugs van respectievelijk penciclovir en aciclovir. Het voordeel van prodrugs is hun hogere biologische beschikbaarheid, waar-

door minder vaak over de dag gedoseerd hoeft te worden. De effectiviteit is vergelijkbaar met of mogelijk zelfs wat beter dan die van aciclovir. Het is de verwachting dat deze nieuwe middelen de plaats van oraal aciclovir zullen innemen bij de behandeling van VZV-infecties (en in de toekomst mogelijk ook van HSV-infecties). Er zijn aanwijzingen dat met deze nieuwe middelen de duur van de met de zosterinfectie samengaan- de pijn gereduceerd kan worden.

### CYTOMEGALOVIRUSINFECTIE

Een cytomegalovirus(CMV)infectie bij patiënten met een normale afweer verloopt óf symptomloos óf er kan een op mononucleosis infectiosa lijkend ziektebeeld optreden (tabel 1).

Het beloop van een CMV-

infectie bij patiënten met een verminderde afweer is veel ernstiger en kan, indien de ziekte niet adequaat wordt behandeld, tot irreversibele orgaanbeschadiging of de dood leiden. CMV-infectie wordt in de kliniek vooral gezien bij patiënten met transplantaties of met AIDS. Bij orgaantransplantaties kan CMV koorts, pneumonitis, gastritis/enterocolitis en hepatitis veroorzaken. De ziekte in zijn ernstige vorm komt vooral voor, indien de donor seropositief is voor CMV en de ontvanger seronegatief. Bij beenmergtransplantaties komt een vergelijkbaar spectrum van ziektebeelden voor, maar de meest frequente en levensbedreigende manifestatie hierbij is pneumonitis.

CMV-infectie is een van de 'AIDS defining events' bij patiën-



TABEL 2.

Kliniek van herpes-simplexvirusinfecties bij patiënten met een verminderde afweer.

Manifestaties	Klinische verschijnselen
– Stomatitis/genitale ulceraties	Persisterende, necrotische ulceraties in of rondom de mond, en het genitale gebied
– Gedissemineerde herpes simplex	
– Gastro-intestinale ulcera	dysfagie, diarree*
– Herpes-encephalitis	koorts, hoofdpijn, insulten, bewustzijnsstoornissen, neurologische uitvalverschijnselen.
– Herpes simplex ophthalmicus: keratitis, conjunctivitis, episcleritis, uveitis, retinitis (acute retinanecrose)	Visusstoornissen, blaasjes, pijn

\* Afhankelijk van de lokalisatie.

ten met een HIV-infectie. De infectie wordt meestal pas gezien, wanneer de ziekte al in een vergevorderd stadium is, bij een sterk verlaagd aantal CD<sub>4</sub>-cellen (> 50/mm<sup>3</sup>). Retinitis is de meest voorkomende manifestatie, daarnaast komen echter ook gastro-intestinale (colitis) en neurologische beelden (myelitis, polyneuropathie, radiculitis) voor. Vooral retinitis kan ernstige gevolgen hebben: onbehandeld leidt deze infectie vrijwel altijd binnen korte tijd tot irreversibele blindheid. Indien een AIDS-patiënt klaagt over een verminderde vi-

sus, dan is directe verwijzing naar een oogarts geïndiceerd.

### Behandeling

De behandeling van patiënten met ernstige CMV bestaat uit ganciclovir. Het werkingsmechanisme van ganciclovir is vergelijkbaar met dat van aciclovir (fig. 2). Het middel wordt gegeven in een dosering van 2-maal/dag 5 mg/kg intraveneus; in zeer ernstige gevallen (bijvoorbeeld bij pneumonitis) kan combinatie met (het dure!!) CMV-immunoglobuline worden overwogen. De waarde van deze therapie is echter

## PRAKTISCHE PUNTEN

● Bij patiënten met een stoornis in de (cellulaire) afweer dient de huisarts bedacht te zijn op infecties met herpesvirussen en op een ernstiger en in sommige gevallen potentieel letaal beloop.

● Bij herpes zoster dient behandeling met antivirale middelen zo spoedig mogelijk (binnen 72 uur) na het ontstaan van de symptomen te beginnen.

● Infecties met herpesvirussen bij patiënten met een ernstige afweerstoornis (AIDS, beenmergtransplantaties) of op een gecompliceerde plaats (bijv. het oog) dienen bij voorkeur met antivirale middelen intraveneus te worden behandeld.

● Bij patiënten met een gestoorde afweer kan het beeld van infecties met herpesvirussen atypisch zijn.

● Famciclovir en valaciclovir zijn effectieve(re) geneesmiddelen voor de behandeling van varicella-zostervirusinfecties en hoeven minder vaak gedoseerd te worden dan aciclovir.

omstreden, omdat de effectiviteit nooit echt goed is aangetoond in aselect uitgevoerd klinisch onderzoek.

De duur van de behandeling met ganciclovir hangt af van de ernst van de infectie, maar gewoonlijk bedraagt deze 2-3 weken. Bij AIDS is levenslange

TABEL 3.

Klinische verschijnselen van varicella-zostervirusinfecties bij patiënten met een verminderde afweer.

Manifestaties	Klinische verschijnselen
– Varicella*	kenmerkende huiduitslag
– Acute retinanecrose	snel progressieve visusdaling
– Herpes zoster ophthalmicus	pijn, eventueel visusstoornissen
– Herpes zoster van meerdere dermatomen	pijn, huiduitslag
– Varicellapneumonie	dyspnoe, interstitiële pneumonie

\* Bij volwassenen.

TABEL 4.

Enkele manifestaties van CMV-infectie bij patiënten met een verminderde afweer.

Orgaanlokalisatie	Kenmerkende klinische symptomen
– 'CMV-ziekte'	koorts, leukopenie, hepatitis
– Retinitis	visusdaling
– Colitis	buikpijn en bloederige diarree
– Myelitis/polyradiculitis	pijn, paresthesiën en/of sensibiliteitsstoornissen
– Pneumonie	dyspnoe, koorts met interstitiële pneumonie

secundaire profylaxe met een onderhoudsdosis nodig, omdat de kans op een recidief zeer hoog is. Voor deze indicatie is onlangs een orale vorm van ganciclovir (voor secundaire profylaxe van retinitis) geregistreerd. De belangrijkste bijwerking van ganciclovir is beenmergsuppressie. In dat geval is het antivirale middel foscarnet een goed alternatief. ■

Lijst van generische en merknamen voor geneesmiddelen.

aciclovir	Zovirax
CMV-immunoglobuline	Cytotect
famciclovir	Famvir
foscarnet	Foscavir
ganciclovir	Cymevene
valaciclovir	Zelitrex

## LITERATUUR

- 1 Corey L, Spear P. Infections with herpes simplex viruses. New Engl J Med 1986; 314: 686-91 (part 1), 749-57 (part 2).
- 2 Whitley RJ. Viral encephalitis. New Engl J Med 1990; 323: 242-3.
- 3 Moore. Detection of herpes virus like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. New Engl J Med 1995; 332: 1181-6.
- 4 Joost Th van. Herpes zoster en aciclovir bij normale en gestoorde afweer, ook die ten gevolge van AIDS. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1080-4.
- 5 Tyring S. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. Ann Int Med 1995; 123(2): 89-95.
- 6 McKendrick MW, McGill JL, Wood MJ. Lack of effect of aciclovir on postherpetic neuralgia. Br Med J 1989; 298: 431.
- 7 Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. New Engl J Med 1994; 330: 896-900.
- 8 McGill JL, White JE. Aciclovir and postherpetic neuralgia and ocular involvement. Br Med J 1994; 309: 1124-5.
- 9 Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995; 39: 1546-53.
- 10 Snyderman DR. Cytomegalovirus immunoglobulins in the prevention and treatment of Cytomegalovirus disease. Rev Infect Dis 1990; 12: S839-48.

## KAPANOL®

### Produktinformatie

**Samenstelling:** Kapanol® 20, 50 en 100 bestaat uit capsules met micro-pellets voor gereguleerde afgifte met als werkzame stof 20, 50 of 100 mg morfinesulfaatpentahydraat. **Indicatie:** bestrijding van ernstige chronische pijn. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor één van de bestanddelen, ernstige ademhalingsmoeilijkheden t.g.v. (acute) astma bronchiale, obstructieve luchtwegaandoeningen of ademhalingsdepressies, cyanosis, schedelleitsel, verhoogde intracraniale druk, coma, convulsieve aandoeningen, operaties aan galblaas en galwegen, acute leverziekte, alcoholisme, zwangerschap, galkoliek of gastro-intestinale obstructie (vooral paralytische ileus) of patiënten die MAO-remmers gebruiken of de afgelopen 14 dagen gebruikt hebben. Niet gebruiken binnen 24 uur voor of na operaties. **Bijwerkingen:** sedatie, droge mond, constipatie, allergische reacties, miosis, misselijkheid, braken en ademhalingsdepressies. **Waarschuwingen:** bij bepaalde groepen patiënten wordt aanbevolen de dosering te verlagen. Opioiden kunnen de symptomen van acuut buikletsel maskeren. Het gebruik van opiaten kan leiden tot afhankelijkheid en het plotseling onderbreken van de behandeling kan leiden tot abstinentsverschijnselen. **Zwangerschap/borstvoeding:** gebruik van Kapanol® wordt afgeraden. **Rijvaardigheid:** Kapanol® beïnvloedt het reactievermogen. **Dosering:** deze is afhankelijk van de toestand van de patiënt en het eerdere gebruik van opiaten. Aanbevolen startdosering voor patiënten die niet eerder opiaten hebben gebruikt: 20 mg elke 12 uur. Het doseerinterval van Kapanol® dient nooit korter te zijn dan 12 uur. **Verpakkingen:** Kapanol® 20, 50 en 100 is verkrijgbaar als 30 stuks verpakking en 25 stuks EAG verpakking.

GlaxoWellcome

Glaxo Wellcome B.V., Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist. Telefoon 030-6938100.

**Samenstelling Harmonet®** per tablet 0,075 mg gestodeen en 0,02 mg ethinyl-estradiol. **Indicatie** Orale contraceptie. **Contra-indicaties** Bestaande tromboflebitis en trombo-embolische complicaties, diepe tromboflebitis en trombo-embolische complicaties in de anamnese, myocardinfarct of cerebrovasculair accident in de anamnese of bestaande angineuze klachten, aangetoond of vermoedelijk mammacarcinoom of oestrogeen-afhankelijk neoplasma, abnormale genitale bloeding door onbekende oorzaak, aangetoond of vermoedelijke zwangerschap, acute en ernstige chronische leverafwijkingen, sikkelcel anemie, ernstige diabetes mellitus met vasculaire veranderingen, aandoeningen van lipidenmetabolisme, herpes gestationis, verslechtering van otosclerose tijdens zwangerschap, overgevoeligheid voor Harmonet. **Waarschuwingen/Voorzorgsmaatregelen** Sigaretten roken verhoogt de kans op het ontstaan van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen door het gebruik van orale contraceptiva, vooral bij vrouwen boven de 35 jaar. Bij eerste manifestaties van visusstoringen het gebruik onmiddellijk staken. Ook dient navraag te worden gedaan naar de familie-anamnese en het voorkomen van stoornissen in het stollingssysteem. Bij ernstige hypertensie gebruik staken. Leveradenomen kunnen optreden, waardoor dodelijke intra-abdominale bloedingen kunnen ontstaan. Vrouwen met hart- of nierafwijkingen, convulsies, migraine, diabetes of astma onder zorgvuldige controle houden. Migraine kan ontstaan of verergeren. Bestaande leiomyomen van de uterus kunnen in grootte toenemen. **Bijwerkingen** Trombo-embolische complicaties, myocardinfarcten, coronaire afwijkingen, hypertensie, oogafwijkingen, galblaasafwijkingen, depressies, vochtretentie, cholestatische icterus, migraine, hoofdpijn en chloasma. Tijdens de eerste maanden: onregelmatige bloedingen en gastro-intestinale stoornissen.

U.R.

Volledige informatie op aanvraag beschikbaar.

Datum: augustus 1996.

**Harmonet®**  
**sub-21**

voor jonge starters en switchers



Wyeth Female Health AHP Pharma BV, Postbus 255, 2130 AG Hoofddorp.